

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°
8

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME UNIVERSITAIRE)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933.

PAR

Horacio GUEVARA GUERRA

Né le 19 février 1906, à Cuzco (Pérou)

LA

**DIFFÉRENCIATION BACTÉRIOLOGIQUE
DES BRUCELLA**

Président de Thèse : M. le Professeur TANON.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

LA
DIFFÉRENCIATION BACTÉRIOLOGIQUE
DES BRUCELLA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933.

PAR

Horacio GUEVARA GUERRA

Né le 19 février 1906, à Cuzco (Pérou)

LA

**DIFFÉRENCIATION BACTÉRIOLOGIQUE
DES BRUCELLA**

Président de Thèse : M. le Professeur TANON.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENNORMANT.
Anatomie pathologique	BOUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARD.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	FERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET. Pharmacologie.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART
 d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HOVELACQUE . . Anatomie.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. Pathologie médicale.

MM.

JOANNON. Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE Guy. . Pathologie médicale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE. . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET. Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER. Ophthalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUENIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	MM.
ABRAMI Clinique médicale.	MATHIEU Clinique chirurgicale.
CHIRAY Clinique médicale.	MOCQUOT. Clinique chirurgicale.
DEBRÉ. Clinique médicale.	PROUST. Clinique chirurgicale.
DUVOIR Clinique médicale.	SCHWARTZ. Clinique chirurgicale.
BASSET Clinique chirurgicale.	LE LORIER. Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER . . Clinique chirurgicale.	METZGER. Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, Profes- seur sans chaire. .	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRERES ET SOEURS

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur TANON,

Professeur d'Hygiène

à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Médecine Coloniale

Conseiller Technique du Ministre de la Santé Publique

Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène

à la Préfecture de Police

Officier de la Légion d'Honneur.

*Hommage de respectueuse et profonde grati-
tude.*

A M. le Docteur CAMBESSEDES
Ancien Chef de Clinique de la Faculté.

A M. le Docteur SEE
Docteur es sciences, lauréat de l'Académie de Médecine

En témoignage de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

GILBERT (+), DELBET, ENRIQUEZ (+), LENORMANT,
LAUBRY, LEREBoulLET, RAVAUlt,
GUILLAIN, LE LORIER, TESSIER (+), LEGUEU,
CLAUDE, TERRIEN, SEBILEAU.

En hommage de notre vive reconnaissance.

HISTORIQUE

Les deux microorganismes qui vont nous occuper, furent découverts dans des contrées très éloignées l'une de l'autre.

Le premier dans une île méditerranéenne.

BRUCE, en 1886-87, put isoler des organes et du sang d'hommes atteints de la maladie désignée sous le nom de « fièvre de Malte », un microbe qu'il appella *micrococcus melitensis* (plus tard, pour honorer ce savant, le *micrococcus* prit le nom de *Brucella melitensis*).

Il le cultivait sur agar et prouvait sa valeur pathogène en l'inoculant au singe.

En 1897, WRIGHT démontra que les sérums de malades atteints de melitococcie ont le pouvoir d'agglutiner le microbe de BRUCE et que cette réaction permettrait de diagnostiquer la maladie.

En 1899, BIRT et LAMB démontrèrent que le *micrococcus melitensis* inoculé à l'homme, détermine la fièvre ondulante.

En 1905, ZAMMIT dans la même contrée, découvre la présence du bacille de BRUCE chez la chèvre (le lait et les urines pouvant renfermer le melitocoque).

Le second microorganisme fut découvert sur les bords de la Baltique.

En 1896, BANG put isoler du délivre et du fœtus de vaches, atteintes « d'avortements épizootiques », un microbe qu'il désigna sous le nom de *Bacillus abortus*.

Longtemps la fièvre de Malte et l'avortement épizootique furent considérés comme des maladies étrangères l'une à l'autre, au point que les deux microorganismes furent classés le premier, dans le genre *Coccus* et le second dans le genre *Bacillus*, jusqu'au jour, où en 1918, miss ALICE EVANS, bactériologiste américaine, eut le mérite de mettre en évidence la ressemblance du Bacille de BRUCE et du Bacille de BANG et de démontrer que seule l'absorption des agglutinines permettrait de les différencier.

EVANS décèle le premier cas de fièvre ondulante à bacille abortus chez l'homme.

Mais le critérium sérologique des agglutinines apparut si précaire que MEYER et ses collaborateurs n'hésitèrent pas à les réunir tous les deux dans un nouveau genre, le genre *Brucella*. On ne pouvait les classer que par leur provenance : le *melitensis* est le microbe que l'on isole de la fièvre ondulante de l'homme, l'*abortus* est celui qu'on isole de la maladie de BANG. Mais la découverte de l'abortus porcin par TRAUM, pathogène pour l'homme et le singe, la difficulté de le différencier de l'abortus bovis ouvre une phase nouvelle à l'étude des *Brucella*.

LES BRUCELLA

Après EVANS et MEYER, les multiples recherches bactériologiques, surtout de HUDDLESON, ses collaborateurs et BURNET ont abouti dans ces derniers temps à déterminer les caractéristiques spécifiques du groupe *Brucella*.

L'espèce *Brucella* par ses caractères généraux et fixes est une espèce bien définie, mais à cause de ses caractères secondaires variables, elle comporte des types microbiens relativement instables. Ce sont plutôt des habitudes modifiables que des propriétés fixes.

Il a été nécessaire de lui assigner trois variétés principales :

Br. melitensis, *Br. bovis* et *Br. suis* (variété porcine découverte par TRAUM).

Les variétés *melitensis* et *abortus* comprennent le *para-melitensis* et le *para-abortus* qui sont caractérisés par le fait qu'ils sont sérorésistants, thermo-agglutinables et peptone-agglutinables. Ils peuvent être différenciés par la saturation des agglutinines. Ils ont le même pouvoir pathogène que le *melitensis* et l'*abortus*.

Après de multiples recherches CH. NICOLLE, BURNET et CONSEIL déclarent qu'il existe entre le micrococcus *melitensis* (de BRUCE) et le bacille *abortus* (de BANG) une similitude complète, en ce qui concerne les caractères morphologiques et culturels.

Nous étudierons d'abord les caractères communs aux *Brucella melitensis* et aux *Brucella abortus*.

BACTÉRIOLOGIE. CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET CULTURAUX.

CH. DOFTER et SACQUEPÉE indiquent les caractéristiques suivantes : Ce sont des coccus ronds ou légèrement ovales qui mesurent $0\mu 4-0\mu 8$ prenant par conséquent une forme coccobacillaire, isolés ou en diplocoques parfois disposés en courtes chaînes, ne possédant ni spores, ni capsules, ni cils. La forme du *melitensis*, presque ronde dans les viscères infectés, s'allonge un peu dans les cultures. La forme coccobacillaire, que l'on a voulu plutôt attribuer à l'*abortus*, est donc commune aux deux. Sous l'action du vieillissement, d'antiseptiques divers, ces microbes présentent des formes variées et peuvent offrir l'aspect de bâtonnets, qui sont des formes transitoires.

Vus à l'état frais, ils sont immobiles.

COLORATION. Ils fixent assez faiblement les couleurs d'aniline usuelles et ne prennent pas le Gram.

Pour continuer notre description, nous allons emprunter quelques passages à VIOLLE (*Fièvre ondulante*, Paris, 1931).

CULTURE. Ce sont des microbes aérobies dont le développement optimum sur les milieux ordinaires a lieu à 37° .

Sur gelose inclinée (gelose au bouillon nutritif), on obtient des colonies de la grosseur d'un chènevis. Les amas microbiens ont l'aspect de gouttelettes de rosée. Ils sont lisses, surélevés, mamelonnés.

Sur bouillon légèrement alcalin, le développement est un peu plus lent que sur gelose inclinée.

Le microbe se développe en huit jours environ. On obtient alors un trouble uniforme, homogène et dans le fond un dépôt floconneux.

MILIEU DE DIFFÉRENCIATION. Rien de net, rien qui retienne l'attention, qui frappe l'esprit ne se présente dans les cultures de *Brucella* et cette absence de faits est, précisément une de leurs caractéristiques.

Les Brucella :

1° Ne liquéfient pas la gélatine nutritive et s'y développent mal, tant par le milieu qui ne leur est pas favorable que par la température (ne dépassant pas 22°) qui ne leur est pas propice ;

2° Qu'ils ne coagulent pas le lait, n'ayant point de diastases analogues à la présure (agissant directement sur la caséine) ou des diastases disloquant le lactose et précipitant la caséine par production d'acide lactique. Ainsi le lait contaminé par le *Brucella* ne présente pas de couleur, de consistance différentes de celles d'un lait normal.

Cependant, en milieu lait tournesolé, on voit un léger virage alcalin.

D'après CALMETTE, MÈGRE et BAQUET, ces deux microbes développent dans le bouillon une alcalinité qui est la même.

Les *Brucella* décomposent l'urée et l'asparagine.

VITALITÉ. FAVILLI et BONCINELLI affirment que les cultures de *Br. abortus*, sur gélose, vivent plus de cinq

mois, tandis que celles de *melitensis* et *paramelitensis* meurent beaucoup plus vite. Mais d'autres auteurs trouvent aux *Brucella* en général les caractères suivants : Ce sont des microbes à développement lent. Ils vivent longtemps (plusieurs semaines) « in vitro » dans les laboratoires, à la température extérieure ; plusieurs mois dans les glacières sur gélose inclinée et mieux sur gélose en culot. Ils vivent longtemps dans les eaux, dans le lait, dans les fromages crus. Les *Brucella* offrent une résistance considérable à l'attaque de microorganismes étrangers.

Ils sont détruits en milieu liquide par un chauffage d'une demi-heure à 60°, dix minutes à 70°, cinq minutes à 80-85° et presque immédiatement, à l'ébullition.

En milieu sec, ils meurent à 90°-95° en une demi-heure.

Ils sont tués par les antiseptiques à doses habituelles : sublimé 10 ‰, crésyl à 4 %, formol à 4 %.

Dans le milieu extérieur, ils ont une résistance plus grande. Dans l'eau douce, dans l'eau de mer, ils vivent de une à trois semaines, dans les urines, dans les fumiers, ils se maintiennent vivants de un à deux mois. Ce qui est important pour la prophylaxie.

Cesare-Amatucci MALLARDO ayant utilisé pour *Br. melitensis*, *Br. abortus* et *paramelitensis* les cultures symbiotiques, suivant la méthode de CASTELLANI, conclue à l'identité des trois microbes, aussi l'auteur se déclare en faveur de l'unité microbienne.

LE POUVOIR PATHOGÈNE. Les deux microbes sont capables l'un et l'autre de provoquer la fièvre ondulante

chez l'homme et l'avortement épizootique chez les animaux.

SÉROLOGIE. Le sérum antimelitensis et le sérum *anti-abortionus* agglutinent indifféremment le *melitensis* et l'*abortus*.

Pour l'épreuve de la fixation du complément on peut arriver à diagnostiquer les brucelloses sans pouvoir les différencier.

INTRADERMO-RÉACTION.

L'homme atteint de la fièvre ondulante et les animaux infectés par le *melitensis* présentent une réaction caractéristique après l'inoculation intradermique de *mélitine*.

L'homme atteint de fièvre ondulante et les animaux infectés par l'*abortus* donnent une intradermo-réaction positive à l'*abortine*.

BURNET a démontré que l'homme et les animaux infectés par le *melitensis* sont sensibles à l'infection de l'*abortine* et inversement.

On sait combien les résultats de la vaccinothérapie de la fièvre ondulante ont été considérés comme essentiellement inconstants. H. CAMBESSÉDÈS et GARNIER ont montré que le succès était lié à un choc spécifique. Avec l'endoprotéine de REILLY, ils obtiennent la guérison de la mélitococcie avec un antigène provenant d'un bacille de BANG.

CARACTERES DISTINCTIFS DES BRUCELLA

BESOIN GAZEUX. — PRODUCTION D'H²S. — ACTION BACTÉRIOSTATIQUE DES COLORANTS. — BESOIN DE SUCRE SATURATION DES AGGLUTININES. — INOCULATION.

Comme dit BURNET, l'aptitude des *Brucella* à passer d'une espèce animale à une autre, le cercle des espèces intéressées comprenant les espèces humaine, bovine, caprine, ovine, porcine, équine, canine et, peut-être les rongeurs et les oiseaux oblige à définir les variétés de *Brucella* par des caractères fixes, car l'hygiéniste a un grand intérêt à connaître ces caractères pour pouvoir organiser d'une manière scientifique, la prophylaxie de la fièvre ondulante et de la maladie de BANG.

Toutes les multiples recherches faites dans ce sens semblent prouver l'existence de trois variétés principales :

Br. melitensis, *Br. bovis*, *Br. suis*, quoiqu'une infection croisée puisse être provoquée artificiellement ou naturellement.

Exemple : La contamination de la vache par *B. melitensis* ou *B. abortus suis*. Chacun de ces germes semble cependant posséder des aptitudes pathogènes électives et des hôtes presque obligatoires, ainsi la vache pour l'*abortus bovis*, le porc pour l'*abortus suis*, la chèvre et la brebis pour la variété *melitensis*.

TAYLOR et ses collaborateurs trouvent qu'au point de

vue de l'épidémiologie humaine, ces variétés peuvent encore se différencier par leur aptitude pathogène. *B. melitensis* occupe la première place par sa virulence, on peut placer immédiatement après le *B. abortus suis* des Etats-Unis. En dernier lieu vient le *B. abortus bovis*.

Nous allons voir maintenant les procédés de différenciation qui ont le plus attiré l'attention.

BESOIN DE CO². Depuis les travaux de BANG et de STRIBOLT on a reconnu que les souches d'*abortus bovin* ne se développent pas dans les conditions aérobies ordinaires pour les premières générations. D'après d'autres auteurs, une réduction de la pression d'oxygène serait nécessaire au développement des souches bovines. NOWAK pour soutenir cette interprétation, a démontré que ces souches poussent dans un pot cacheté avec des cultures de *B. subtilis*. WILSON met en doute cette façon de voir et pense que le développement est exclusivement déterminé par la présence d'une certaine concentration de CO². D'après lui, la méthode de NOWAK est explicable par le fait, que le *B. subtilis* produit CO² pendant le développement, aussi bien que par le fait qu'il abaisse la pression de l'oxygène dans le pot.

SMITH par ces expériences trouva que l'*abortus* ne pousserait pas dans des mélanges de nitrogène et d'air, bien qu'une croissance abondante se produise si on ajoutait 2 % de CO².

Actuellement la plupart des auteurs sont d'accord pour dire que le *Br. melitensis* et *abortus suis* poussent facilement en air libre dès leur isolement initial.

Par contre, les souches bovines demandent une atmo-

sphère contenant une assez grande quantité de CO^2 (la quantité de CO^2 nécessaire pour la croissance optima est de 10 % environ.

Cependant, quelques cultures bovines perdent rapidement cette particularité et poussent bien en air libre, après quelques générations en milieu artificiel. Mais d'après MAC ALPINE et SLANETZ, le développement du type *abortus* bovin est toujours stimulé par CO^2 à 10 %, même quand on se sert de souches qui se sont habituées à se développer dans des conditions aérobies.

Toutes les souches de *Brucella* isolées de la vache ou d'êtres humains infectés par la vache, ne nécessitent pas de CO^2 . BEVAN a noté que les souches de la Rhodésie du Sud se développent d'une façon aérobie ; en même temps, SMITH a trouvé que des souches isolées dans d'autres pays ne nécessitent pas également de CO^2 . Les souches Rhodésiennes semblent certainement différer des souches Européennes et Américaines, mais il n'est en aucune façon certain qu'elles soient insensibles au CO^2 .

Si elles peuvent se développer d'une façon aérobie, elles se développent plus rapidement et plus abondamment en présence de CO^2 .

La sensibilité au CO^2 des souches bovines n'a donc de valeur que lorsqu'elle est positive, surtout avec des cultures récemment isolées.

De toute manière, le fait qu'une souche exige du CO^2 pour pousser, constitue une présomption en faveur d'un *abortus bovis* (d'après TAYLOR, LISBONNE et RAMON).

PRODUCTION D' H^2S . Par sa méthode, HUDLESON nous montre que sur un milieu de culture agar ou foie, *Br. suis*

produit H²S en abondance pendant une période de quatre ou cinq jours.

Br. bovis en produit moins et seulement les deux premiers jours, tandis que *Br. melitensis* et *paramelitensis* n'en produisent que peu ou pas, pendant une durée de 24 heures. Mais dans chaque groupe, on peut trouver des variations individuelles.

D'après TAYLOR L. et R., les exceptions s'appliquent surtout aux souches bovines, quelques-unes de celles-ci peuvent, en effet, ne pas produire d'H²S ou seulement pendant les 24 premières heures, se comportant ainsi comme *melitensis* ; quelques autres peuvent produire H²S en aussi grande quantité qu'*abortus suis*. Par contre, ces auteurs n'ont jamais trouvé de souches considérées comme *Br. melitensis* qui aient produit H²S au delà du premier jour.

Au Danemark, le *Br. abortus suis* ne produit pas H²S. Cette variété qui se rencontre chez le porc a des caractères communs avec *Br. abortus suis* des Etats-Unis ; elle en diffère par une absence du pouvoir pathogène pour l'homme. En Amérique, elle s'est montrée plus pathogène pour l'homme que le type bovin.

Préparation du milieu

Le milieu employé par HUDDLESON, qui consiste en une macération de foie de bœuf et agar ajusté au pH=6.6, est composé de la manière suivante :

Na Cl	5 grammes
Peptone (Bacto)	10 —
Agar	20 —
Eau	500 —
Macération de foie de bœuf	500 —

Papier réactif. Des carrés de papier-filtre de 10 centimètres environ, sont placés dans un récipient plat contenant une solution saturée d'acétate de plomb, ensuite on les place sur du papier-filtre propre et on laisse sécher à l'obscurité.

L'expérience est ainsi faite : La culture à examiner est ensemencée sur le milieu ci-dessus en tube incliné. Le papier à l'acétate de plomb est introduit dans le tube, une des extrémités étant retenue par le tampon de coton, l'autre se projetant à l'intérieur du tube du côté opposé au milieu de culture. On porte la culture à l'étuve.

Le degré de la formation d' H^2S peut être mesuré par le noircissement du papier. HUDDLESON recommande de renouveler le papier dans le tube pendant quatre jours en ayant soin de noter le degré de noircissement obtenu chaque jour.

Cette méthode est d'une infaillibilité douteuse.

HUDDLESON démontre une des importantes sources d'erreur.

Les composés de soufre contenus dans le milieu foie-agar, peuvent faire varier le résultat.

Si le milieu contient une grande quantité de composés de soufre, le *melitensis* peut produire H^2S .

S'il y a absence de soufre, il est difficile de distinguer les types bovins des types porcins.

ACTION BACTÉRIOSTATIQUE DES COLORANTS.

L'introduction de cette méthode est encore due à HUDDLESON. Il utilise pour l'ensemencement le même milieu agar au foie de pH=6.6 additionné de colorants : de pyronine en solution à 1/200.000, de violet de méthyle à

1/100.000, de thionine à 1/30.000, de fuchsine basique à 1/25.000. Après avoir examiné un grand nombre de souches, il a montré que le développement du *Br. melitensis* n'était pas ou très peu défavorisé dans de tels milieux. Le milieu à la thionine se montre entièrement défavorable au type bovin, par contre, ce microbe pousse très bien sur les trois autres.

Le type porcin pousse dans le milieu à la thionine et non sur les autres.

La fuchsine basique et le violet de méthyle se comportant de la même façon, de sorte qu'on a besoin d'employer que l'un ou l'autre de ces colorants.

Epreuve de l'action bactériostatique des colorants

Pour cette épreuve, le milieu précédent est encore utilisé, mais pour la répartition, les tubes sont remplacés par des bouteilles de 100 centimètres cubes.

HUDDLESON recommande que les colorants préparés par la « National Anilin Chemical C^{ie} » soient exclusivement employés.

On fait une solution à 0,5 p. 100 dans de l'eau distillée des colorants suivants : thionine, fuchsine basique, violet de méthyle et pyronine.

Après avoir ramené à un $\text{pH}=6.6$ le milieu contenu dans les bouteilles, on chauffe celles-ci jusqu'à complète fusion de l'agar et pendant qu'elles sont encore chaudes on ajoute la quantité nécessaire de la solution de colorants citée plus haut, de manière à obtenir la dilution finale, c'est-à-dire : thionine 1/30.000, fuchsine basique 1/25.000, violet de méthyle 1/100.000 et pyronine 1/200.000. On agite les bouteilles, on verse environ

25 centimètres cubes dans chacune d'une série des boîtes de PÉTRI. Dès que le milieu est solidifié les boîtes de PÉTRI sont retournées, couvercle en bas, placées à l'étuve où on les laisse sécher, inclinées, pendant trois heures. Chaque boîte est divisée en quatre sections égales, ce qui permet d'examiner quatre cultures.

Les ensemencements devront provenir de cultures fraîches (24 heures).

Comme moyen de contrôle de l'intensité de culture, on fait une série de boîtes, contenant le même milieu sans addition de colorants.

Après avoir mis les boîtes à l'étuve, la lecture en est faite à la fin de chaque 24 heures, pendant 3 jours successifs. Le troisième jour on a les résultats définitifs.

D'après TAYLOR L. et R., on a avantage à faire des lectures fractionnées, de manière à déterminer les degrés d'inhibition.

La fidélité de cette méthode a été confirmée par d'autres bactériologistes américains, par KRISTENSEN au Danemark et TAYLOR L. et R., en France. Récemment encore, le premier Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne (Marseille, 19-25 septembre 1932), préconise les travaux d'HUDDLESON leur reconnaissant une grande valeur.

Cependant SAITTA (Italie), eut moins de succès et obtint des résultats différents de ceux d'HUDDLESON.

BESOIN DE SUCRE.

MAC ALPINE et SLANETZ croient qu'il est possible de faire une différence des *Brucella* par leur pouvoir d'utilisation du glucose. En examinant le développement de diffé-

rentes souches dans un milieu peptoné glucosé à 1 %, ils ont constaté, après le 7^e jour, que le *Br. abortus* d'origine bovine utilise 2 % de glucose, tandis que le *Br. abortus* d'origine humaine et porcine et le *melitensis* en consomment de 5 à 20 %.

Ces mêmes auteurs, en utilisant encore ce même milieu peptoné glucosé, ajusté au pH=7.0 ont trouvé que les souches bovines montraient constamment une alcalinité croissante pendant la période de développement de sept jours, chez l'*abortus* humain et le *melitensis* l'acidité augmentait légèrement, tandis que chez l'*abortus* porcine, l'acidité augmentait davantage. Cette différence par le pH n'avait jamais été notée auparavant.

Un an plus tard, KRISTENSEN et HOLM travaillant avec une technique différente, mais toujours avec le même milieu trouvèrent que la concentration en ions H après sept jours d'incubation allait de pH 7-3 à 7-9 avec les souches bovines et de 6-9 à 7-7 avec les souches *melitensis* et *abortus* porcine.

MEYER et EDDIE n'ont pas obtenu de résultats nets avec cette méthode.

MAC ALPINE et BRIGHAM ont encore constaté que les types *melitensis* et *abortus* porcine cultivés pendant quelque temps dans le laboratoire perdaient leur pouvoir d'employer le glucose, il est impossible alors de les distinguer des types bovins.

Il semble recommandable de réserver l'usage de cette méthode à des souches fraîchement isolées.

SATURATION DES AGGLUTININES.

Le séro-diagnostic de WRIGT qui a donné des résultats discordants, a acquis une certaine valeur par les travaux de EUZIÈRE et ROGER, CARRIEU et ANGLADA, ROUSLACROIX, TANON, MARCEL et CHRÉTIEN. D'après eux, les erreurs peuvent être évitées en n'opérant qu'avec des antigènes connus ou comme le dit BREGUET, ne doit-on employer pour le séro-diagnostic que « des souches qu'une expérience prolongée a montrées non agglutinables, même à 1/20° par des substances agglutinantes non spécifiques des sérums humains, tout en étant sensibles aux agglutinines antimélitensiques spécifiques. »

BURNET conseille de chauffer à 56° pendant vingt minutes le sérum à examiner.

La réaction sérologique ne peut être employée pour la différenciation des *Brucella*.

Miss EVANS a signalé que le *Br. melitensis* et le *Br. abortus* sont agglutinés indifféremment par un sérum *anti-melitensis* ou *anti-abortus*. Souvent, il est vrai, le sérum *antimelitensis* agglutine le *melitensis* à un taux plus élevé que l'*abortus* et inversement. Mais BURNET estime que les exceptions sont trop nombreuses pour que ce caractère ait une véritable signification.

Cependant, EVANS, par l'épreuve de la « saturation des agglutinines » arrive à les reconnaître l'un de l'autre, après mélange de *melitensis* et de sérum antimélitensique, ce dernier, après centrifugation n'agglutine pas le *melitensis*, mais continue à agglutiner l'*abortus* et réciproquement.

Cette méthode sérologique si précieuse en bactériolo-

gie pour la différenciation des *Brucella*, n'a pas donné les bons résultats attendus par les différents opérateurs.

Un grand nombre de souches du type *melitensis* et bovin réagissent correctement, c'est-à-dire qu'elles se classent dans le groupe que leur assigne leur origine. D'autres se comportent différemment ; de plus, le type porcin est particulièrement difficile à différencier.

Cette méthode a de plus, l'inconvénient d'exiger une technique de laboratoire assez compliquée (TAYLOR) et doit être appliquée aux souches avant que la transformation en type « R » soit apparue (Pour WILSON et PANDIT type « R », type non spécifique agglutiné par la chaleur, par les sels concentrés et par les acides, représente peut être le *para-melitensis* et *para-abortus*.

RESULTATS OBTENUS PAR DIFFERENTS AUTEURS
DANS LA RECHERCHE DE LA DIFFERENCIATION
DES BRUCELLA (1)

HUDDLESON, HASLEY et TORREY trouvèrent, en 1927, que la culture de *Br. abortus* s'accompagnait d'une certaine production de CO^2 , d'une émission d' H^2S et de la formation de phosphate ammoniaco-magnésien. Ces propriétés constitueraient un moyen de différenciation de l'*abortus* du *melitensis*.

WILSON dit que *Br. abortus*, pour pousser dans les milieux usuels a besoin à la fois d'oxygène et de CO^2 . L'optimum de concentration est de 20 % pour l'oxygène et de 5 à 10 % pour le CO^2 , le reste de l'atmosphère pouvant être constitué par des gaz inertes. Que le CO^2 ne favoriserait pas la croissance de l'*abortus*, en agissant sur le milieu de culture, mais plutôt, en se diffusant à travers la membrane cellulaire et en élevant ainsi la concentration en ions H du milieu intracellulaire.

Martin KRISTENSEN, par les épreuves sérologiques n'a pu différencier les souches de *Br. bovis*, de *Br. melitensis* et de *Br. suis* au Danemark. Par contre, la production d' H^2S , ainsi que la résistance au violet de méthyle et à la

(1) Pour éviter de citer plusieurs fois le même auteur après chaque méthode indiquée au chapitre précédent, nous avons cru plus simple de grouper les résultats qu'ils ont obtenus, dans un nouveau chapitre ; en y ajoutant les résultats donnés par des méthodes différentes de celles déjà énumérées.

thionine, lui donne des bases pour une classification des *Brucella*. Toutes les souches d'origine danoise isolées chez les bovidés ou chez l'homme, donnent les réactions caractéristiques du type *abortus*. Les souches isolées du porc se comportent comme les souches américaines d'*abortus* d'origine porcine, au point de vue de leur résistance à la thionine et au violet de méthyle, mais ne produisent pas d'H²S.

OLITZKI et BRONBERG, à la production de H²S par le type *abortus* et la fermentation plus intense du glucose par le *melitensis* ajoutent les caractères suivants : besoins plus grands en peptone et en phosphates du *melitensis* et sa sensibilité plus grande aux chlorures, surtout au KCl.

SCALA, en opérant avec des filtrats de vieilles cultures du *Br. melitensis* trouve que ceux-ci arrêtent le développement des germes provenant des différentes souches du même microbe et que ces filtrats n'ont aucune action inhibitrice sur les souches du *Br. abortus*. Dans les filtrats de *Br. abortus*, le *melitensis* peut se développer. Il en conclut que cette notion peut permettre de distinguer le *Br. melitensis* du *Br. abortus*.

BIELING en étudiant, par la méthode de saturation des agglutinines, des souches d'origine humaine et bovine, provenant de l'Europe centrale et du littoral méditerranéen détermine deux groupes de *Brucella*.

Le premier groupe répandu sur le littoral méditerranéen oriental est la cause de la fièvre ondulante. Le deuxième répandu en Allemagne et dans les contrées limitrophes, est l'agent de l'avortement épizootique des bovidés.

De plus, chaque type dans les régions où il prédomine

peut déterminer des infections chez l'homme et chez les animaux.

HUDDLESON et E. ABELL en se servant du milieu violet de gentiane à des solutions différentes, 1/250.000, 1/100.000 et 1/50.000, ont examiné :

1° 21 souches de *Br. melitensis* et *Br. paramelitensis*. Toutes ont poussé normalement dans de tels milieux ;

2° 21 souches de *Br. abortus* d'origine bovine. Aucune action avec une dilution de 1/250.000, mais la solution 1/100.000 retarde la croissance de presque toutes les souches et à 1/50.000 inhibe complètement la croissance de 7 souches et retarde sensiblement la croissance des autres ;

3° 12 souches porcines présentent une grande sensibilité aux trois solutions ; aucune croissance visible en présence des dilutions à 1/50.000 et 1/100.000 et la dilution à 1/250.000 retarde d'une façon marquée, la croissance.

Par ces expériences, on voit que la solution de violet de gentiane à 1/50.000 est presque suffisante comme moyen de distinction de la variété *bovis* du *melitensis* et que la variété porcine est caractérisée par sa sensibilité aux trois solutions.

Ces auteurs ont aussi noté que toutes les souches de l'espèce *Brucella* peuvent être rendues positives au violet de gentiane en accroissant le pH du milieu jusqu'à 7-2.

L'action bactériostatique d'un colorant dépend du pH du milieu dans lequel l'organisme donné se développe. C'est-à-dire que l'alcalinité accroît l'action bactériostatique d'un colorant de base pour un organisme, dont le pH pour la croissance maximum est du côté acide.

Giovanni FAVILLI en employant la technique d'Huddleson pour la production d'H²S confirme en tous points les conclusions de celui-ci.

WEIGMANN vérifie l'action sélective du violet de gentiane pour la culture du *B.* de BANG et l'action inhibitrice de la thionine pour ce même microbe.

TAYLOR, LISBONNE et ROMAN (du Centre de Recherches sur la fièvre ondulante) ont expérimenté sur 191 souches isolées en France, dont 48 venaient du Professeur RINJARD, du Laboratoire National de Recherches d'Alfort, 3 de DUBOIS et SOLLIER, 1 du Pr. PARISOT, 1 du Pr. LEMIERRE, 13 de l'Institut BUISSON-BERTRANT. Les 135 restantes furent isolées par le Centre en 1931 et 1932.

Ces souches provenant de 31 départements étaient : 131 d'origine humaine, 41 d'origine bovine, 6 provenant de chèvres, 10 de brebis et 3 de juments.

Ils ont utilisé pour la classification les trois caractères biologiques suivants :

1° Action bactériostatique des colorants (en particulier, thionine et fuchsine basique) ;

2° Dégagement d'H²S.

Pour ces deux caractères, la technique d'HUDDLESON a été employée ;

3° Le besoin de CO².

Les mêmes auteurs font remarquer la concordance complète des résultats fournis par les deux premières méthodes pour 179 souches sur 191 étudiées, c'est-à-dire que les souches qui ont produit H²S pendant plus de 24 heures ont bien poussé sur milieu à la fuchsine et sont inhibées par la thionine (*Br. abortus bovis*). Celles qui ne produisent pas H²S ou n'en produisent que du-

rant 24 heures poussent sur le milieu à la thionine et à la fuchsine (*Br. melitensis*).

Il y a discordance de résultats dans douze cas.

1° Huit souches d'origine bovine ne libèrent pas H^2S , mais par la bactériostase se comportent comme *Br. abortus*.

Les auteurs, en raison de leur origine les classent comme *Br. abortus bovis*, malgré leur inaptitude à produire H^2S ;

2° Trois souches se refusent à pousser dans le milieu à la thionine et dans celui à la fuchsine. Mais toutes les trois libèrent H^2S pendant plusieurs jours, une réclame CO^2 pour pousser et les deux autres poussent mieux en présence de ce gaz.

La quatrième souche végète difficilement sur thionine, cependant elle produit H^2S en abondance et se développe mieux en présence de CO^2 .

Ces quatre souches sont dénommées atypiques, mais comme elles produisent H^2S , poussent mieux en CO^2 et ayant une origine animale, elles sont classées dans la variété *abortus*.

Besoin de CO^2 . Ces mêmes auteurs ont examiné cent trente-cinq souches, comprenant cent quinze humaines, sept bovines, cinq caprines et huit ovines.

A l'exception de deux humaines et quatre bovines, toutes ont poussé en air libre depuis le début, elles ont été classées comme *melitensis* d'après l'action des colorants.

Par la production d' H^2S et par les colorants, les deux souches humaines et trois bovines, auxquelles le CO^2

a été nécessaire, ont réagit d'une façon typique comme *abortus*.

La quatrième souche bovine atypique, parce qu'elle est inhibée dans tous les milieux colorés, produit H²S pendant quatre jours.

Ceci démontre que le besoin en CO² d'une culture primitive, s'harmonise avec le comportement attendu vis-à-vis des milieux colorés et de la production d'H²S.

Ces recherches ont un réel intérêt pour avoir comparé les classifications de laboratoire avec les observations épidémiologiques, telles que la distribution géographique, le porteur du germe et l'animal réservoir, qui fut à l'origine de la dissémination de la maladie.

La classification faite par rapport à leur origine animale a donné les résultats suivants :

Toutes les souches d'origine bovine ont été classées comme *abortus*, sauf trois, classées comme *melitensis*.

Ces trois cas présentant un grand intérêt par la constatation de l'existence du *Br. melitensis* dans l'organisme des vaches.

Les souches caprines et ovines provenant de la région du Sud, où l'affection est endémique, ont toutes été classées comme *Br. melitensis*. Les souches équines sont classées comme *Br. abortus*. Elles viennent des départements où se fait l'élevage du gros bétail et où aucun cas de *Br. melitensis* n'a été différencié.

Les souches humaines, dont la plupart proviennent de la région endémique du Sud se classent comme *Br. melitensis*. Mais deux de ces souches, venant l'une de Meurthe-et-Moselle, l'autre des Vosges ont beaucoup attiré l'attention et ont été classées comme *abortus*.

« C'est là la découverte la plus intéressante de notre étude », disent les auteurs avec raison.

D'après eux, ces deux cas sont les premiers en France où des souches humaines de *Brucella* ont été isolées et identifiées comme *Br. abortus bovis*.

D'après les observations épidémiologiques, la France est divisée en trois zones : 1° La Brucellose bovine sévit surtout dans le Nord, l'Ouest et le Centre ;

2° Brucellose à *melitensis* dans le Sud-Est et le Sud-Ouest, enfin une troisième, mixte, dans les départements de l'Est où les deux affections coexistent.

Par cette étude, on voit que pour l'identification des *Brucella*, TAYLOR et ses collaborateurs ont employé les méthodes : bactériostatique des colorants, production d'H²S, besoin de CO², de plus, l'origine de la souche a apporté un document précieux pour la classification.

La valeur de ces travaux est renforcée par le fait, que cent quarante-deux de ces souches ont été soumises aux mêmes épreuves par HUDDLESON qui a trouvé des résultats semblables.

Toutes ces recherches et leurs résultats ont été communiqués au Premier Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne. De même, ceux de LISBONNE et VIDAL.

Ils citent vingt-huit cas de fièvre ondulante d'origine bovine étudiés au Centre de Recherches de Montpellier. Sur vingt de ces cas, le germe pathogène a été identifié, quatorze étaient de *Br. melitensis* et six de *Br. abortus*.

Ils apportent la preuve de l'existence de la fièvre ondulante d'origine bovine en France.

Ces communications prouvent qu'actuellement en

France, plus des deux tiers de fièvre ondulante d'origine bovine sont dus au *Br. melitensis*.

MEYER et ZOBELL (San Francisco) ont fait, récemment des études très intéressantes sur le métabolisme des *Brucella* :

1° Sur l'action bactériostatique des colorants ; ils ont démontré expérimentalement, l'avantage d'un milieu semi-solide en tubes, contenant une quantité peu élevée de protéines, une concentration constante de colorant et un nombre défini de microbes.

Avec cette méthode, la différenciation des *Brucella* a été rendue avec une exactitude de 98 %.

Suivant leur tolérance envers la thionine, la fuchsine et la pyronine, quatre cent quarante-quatre cultures provenant de vingt pays, ont été classées en trois groupes généraux (Voir le tableau ci-dessous).

Classification des *Brucella* suivant leur tolérance envers les teintures dans les milieux semi-solides :

Colorant	Croissance		
	Abortus	Melitensis	Suis
Fuchsine 1 : 50.000	+++	+++	0
Pyronine 1 : 200.000	+++	+	0
Thionine 1 : 50.000	0	+	+++

Les auteurs trouvent qu'il y a une tendance à ce que les limites des groupes se fondent l'une dans l'autre.

Ils ont rencontré des souches porcines atypiques, provenant du Danemark. Des souches bovines tolérant la thionine et ressemblant au type *melitensis* se trouvent dans l'Europe Centrale. Trois souches isolées du lait de

chèvres, provenant de l'île de Malte ne peuvent se distinguer sérologiquement, ni par les colorants, ni par d'autres méthodes, du type *abortus bovin*. Une souche porcine suisse réagit comme *Br. abortus*. Cinq souches américaines isolées du sang, du lait et des tissus de la chèvre se comportent comme des *melitensis*.

Pour la production d' H^2S , ils font cette remarque, que l'aptitude de produire H^2S par les *Brucella*, a peu de valeur par elle seule, comme test de différenciation, même si l'examen a été fait avec toutes les précautions nécessaires.

Ils ont pu remarquer aussi, que le *melitensis* devenait un producteur actif d' H^2S , quand le potentiel oxydation-réduction du milieu de culture est ajusté en excluant l'oxygène ou en ajoutant des substances réductives.

Les cultures, qui par le colorant, ont réagi comme *melitensis*, mais qui engendrent H^2S dans le milieu foie-agar, peuvent être considérées comme une variante du *melitensis* ou une variante de l'*abortus*.

La réduction de nitrates et nitrites.

Les *Brucella* ont la propriété de réduire les nitrates en nitrites quand on les examine dans des milieux semi-solides contenant 0.2 % de nitrate de potassium. Les nitrites sont aussi rapidement réduits. Les *Brucella bovis* et *suis* montrent une croissance pseudo-anaérobie dans tous les milieux au nitrate, tandis que les souches *melitensis* se développent dans une zone à quelques millimètres au-dessous de la surface.

La variété suis détruit 0.05 % de nitrite de potassium en cinq jours, tandis que les variétés bovis et melitensis ne peuvent le faire. Cependant le *melitensis* en général est plus réducteur de nitrites que l'*abortus bovis*.

Dans un milieu contenant 0.2 % de nitrate de potassium et d'iodure de potassium, la variété suis dégage l'azote en abondance avec une disparition rapide des nitrates et des nitrites. La variété bovis libère rarement de l'azote dans des conditions identiques.

Les souches *melitensis* et les souches porcines danoises n'engendrent pas de gaz nitrogène.

Ces auteurs concluent, que si, l'expérimentation est faite judicieusement, ces différences dans le métabolisme des nitrates et nitrites peuvent s'employer pour la caractérisation des *Brucella*. De plus, ils recommandent, pour cette recherche, un milieu semi-solide.

INOCULATIONS

Dans ces derniers temps, l'inoculation des *Brucella*, chez l'homme comme chez les animaux, a donné des réactions positives entre les mains de différents expérimentateurs.

BRUCE fut le premier qui inocula le *M. melitensis* au singe et produisit ainsi une maladie, dont les symptômes rappellent ceux de la fièvre ondulante de l'homme.

Par la suite, la plupart des auteurs ont été d'accord pour affirmer que l'inoculation sous cutanée ou transcutanée, la contamination des muqueuses ou l'ingestion par les voies digestives de *Br. melitensis* peuvent réussir à infecter le cobaye, le lapin, la chèvre, le mouton, la vache, les oiseaux, le singe et l'homme.

Même lorsque sa symptomatologie est réduite à rien, la melitococcie des animaux se caractérise par l'apparition des substances agglutinantes dans le sérum et par la présence passagère ou intermittente du microbe de BRUCE dans le sang.

La chèvre et la brebis sont sensibles au melitocoque, mais l'affection chez les ovins reste le plus souvent latente.

Le cobaye, comme l'a démontré Ch. NICOLLE, est le véritable animal réactif du *melitensis*. L'infection du cobaye dure très longtemps et guérit le plus souvent.

Elle ne s'accompagne pas d'une fièvre typique, mais provoque fréquemment l'amaigrissement de l'animal.

Le lapin réagit à l'inoculation d'une manière semblable au cobaye (VIOLE, DOPTER et SACQUÉPÉE sont d'avis contraire). Le microbe se répand dans les mêmes organes que celui-ci, mais d'après BURNET, il se trouve rarement dans le sang et dans les urines.

Chez l'homme, SACQUÉPÉE cite cinq cas où le *melitensis* a été inoculé, volontairement ou par accident, sous forme de culture. Il en est résulté une fièvre de Malte après une incubation de trois à quinze jours. Le même auteur fait remarquer qu'à part le singe et la chèvre, le cheval, le mulet, la vache, le mouton sont très réceptifs à l'inoculation du *melitensis*.

Après que EVANS démontra l'analogie du B. de BRUCE et du B. de BANG et que certains auteurs en les inoculant au singe, purent distinguer ces deux microbes, par la présence où l'absence du pouvoir pathogène, la découverte du *Br. suis* qui peut être aussi cause de fièvre ondulante chez l'homme, qui est pathogène pour les singes et dont l'épreuve la plus sûre dont on disposait ne pouvait le distinguer du *melitensis*, permit aux bactériologistes de nouvelles recherches.

Cependant, il y a peu de documents publiés sur la virulence comparative des différents types de *Brucella* pour les animaux. Sans doute, parce que ceux qui firent cette étude, ne possédaient pas, pour les expériences, des souches fraîchement isolées des trois types.

Parmi tous ces travaux, nous allons citer les plus importants.

BURNET a montré que les animaux du laboratoire et le singe en particulier, réagissaient moins bien au B. de BANG qu'au *Br. melitensis*. Pour produire des effets sem-

blables, il faut des doses mille fois plus fortes de *Br. bovis*. Nicole BURNET et CONSEIL renforcèrent ces faits en inoculant des bacilles sous la peau de cinq sujets de bonne volonté, sans provoquer de troubles apparents.

De là, découla la notion classique que *Br. bovis* n'était pas pathogène pour l'homme. Cependant, Morales OTERO opéra sur trente-neuf sujets par des voies différentes. Les résultats obtenus furent : des dix-neuf sujets qui se sont prêtés à l'ingestion de cultures, quatre ont contracté la melitococcie, présence de B. et des agglutinines dans le sang. L'apparition des premiers symptômes s'est faite quinze jours après l'ingestion.

Les frictions de la peau préalablement excoriée donnent six succès sur huit expériences.

L'application sur la peau saine sur douze hommes a été négative.

Morales OTERO a pu aussi provoquer la fièvre ondulante chez l'homme par l'ingestion de souches porcines de *Br. abortus*.

CARPENTIER en étudiant cinq souches de *Br. abortus* isolées de l'homme, démontra l'inégalité de virulence pour le cobaye d'une souche à l'autre, ce qui vient appuyer l'hypothèse de KLIN et HUDDLESON, que d'après l'épidémiologie, il existerait des races de *Br. abortus* pathogènes pour l'homme et d'autres inoffensives.

Une autre expérience faite sur cinq vaches, pleines pour la première fois. Une inoculation dans la veine leur a été faite avec cinq souches de *Br. abortus*. Elles ont avorté du quatrième au vingtième jour après l'inoculation. Le microbe a été retrouvé dans le fœtus. (Ces vaches

présentaient un séro-diagnostic négatif vis-à-vis des cinq souches).

A EVANS, ayant inoculé dans les veines, le *Br. melitensis* isolé de l'homme à une vache pleine a vu se produire un avortement. Le microbe fut retrouvé dans les organes du fœtus.

BANG fait remarquer au Congrès International de Pathologie Comparée, Paris, 1931, que la chèvre peut facilement être infectée par le *Br. abortus* par voie digestive, par voie conjonctivale et par voie intraveineuse. Le symptôme principal de l'infection par le *Br. abortus* et le *Br. suis* chez les femelles en gestation est l'avortement. Chez les mâles, les organes génitaux sont quelquefois infectés.

Pour VIOLLE, l'homme est de tous les êtres vivants celui qui présente le maximum de sensibilité et que les *Brucella* trouvent chez lui un terrain très favorable à leur développement. Cependant, d'une façon générale, il est moins sensible au *Br. abortus*.

Le cobaye est très réceptif. C'est l'animal de choix pour le laboratoire.

Les souris, les rats sont peu sensibles aux *Brucella*.

Des pigeons, des pinsons et des grives inoculés avec des cultures de *Br. abortus* se sont montrés très réceptifs. Dans le sang et dans les organes de tous ces oiseaux, morts spontanément ou sacrifiés après une semaine, on retrouve le *Br. abortus*. Ainsi les oiseaux migrateurs peuvent, dans certains cas, constituer des porteurs de germes et présenter un certain danger.

EMMEL et HUDDLESON purent produire chez les pintades par ingestion de *Br. bovis* et de *Br. suis*, une infection

qui se développe plus lentement que chez la poule et le pigeon.

MAKKAWEYSKY opéra avec des chats et remarque leur sensibilité à l'inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale du *melitensis* et de l'*abortus*.

WILSON croit, que pour les cobayes, le *melitensis* est plus virulent que l'*abortus bovin*. Il cite les expériences de KALED qui inocula par voie intrapéritonéale une quantité déterminée de cultures de *melitensis* et produisit la mort du cobaye en dix-huit heures. Tandis que pour obtenir le même résultat avec l'*abortus bovin*, il fallait des quantités plus considérables.

En inoculant aux cobayes de petites doses par voie sous-cutanée, d'après la mortalité, on juge que l'*abortus* porcin est le plus virulent, l'*abortus bovin* le moins virulent et le *melitensis* occupe une position intermédiaire.

Les lésions produites sont à peu près les mêmes pour les trois types, cependant on a trouvé que les lésions des ganglions et des viscères, chez ces animaux infectés par le type porcin ont suppuré légèrement, les lésions de la rate et du foie peuvent être plus grandes que celles produites par l'*abortus bovin* ou le *melitensis*.

Pour HUDDLESON, HALLMAN et EYRE, l'*abortus bovin* a un pouvoir infectieux faible pour le singe, tandis que le *melitensis* et, particulièrement l'*abortus* porcin sont hautement infectieux. A ce point de vue, il y a une ressemblance des variétés de *Brucella* avec différents types de tuberculose bacillaire.

APERÇU SUR LA DISTINCTION EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

Depuis longtemps, la transmission du *Br. melitensis* à l'homme a été reconnue, mais depuis peu les *Br. bovis* et *suis* sont venus élargir le champ de l'infection.

Aujourd'hui, c'est un fait certain qu'il y a des pays ou des régions où la virulence d'une variété est plus marquée que dans d'autres.

Pour les Etats-Unis, malgré l'existence des trois variétés, c'est le *Br. suis* qui est responsable de presque toutes les Brucelloses. Par contre, on remarque au Danemark, même en Hollande, en Suède, en Allemagne et en Suisse, l'extrême fréquence de la fièvre ondulante occasionnée par le *Br. bovis*.

C'est sur le littoral méditerranéen que le *Br. melitensis* prédomine et acquiert son maximum de virulence.

Comme le fait remarquer BURNET, il est bizarre qu'en France où l'abortus est si répandu, les cas de fièvre soient si rares. C'est peut-être parce que le terrain humain n'est pas le même en chaque pays. Ainsi dans ce dernier, les *Brucella bovis* ont une diffusion ancienne considérable et une longue morbidité qui auraient rendu le terrain résistant (ici on peut voir une analogie avec la tuberculose).

Fait curieux aussi, la fièvre ondulante est très rare en Angleterre, malgré l'existence des chèvres et que les

vaches laitières soient contaminées dans une proportion de 50 % par la fièvre épizootique.

BIGGER, en Islande, a remarqué que l'avortement épizootique des bovins était commun dans ce pays et la fièvre ondulante exceptionnelle. Il explique l'absence de melitococcie chez l'homme par la faible virulence du *Br. abortus*.

KRISTENSEN au Congrès de Pathologie Comparée a démontré qu'au Danemark, la fièvre ondulante est provoquée par le *Br. abortus*. L'infection par les autres *Brucella* est inconnue. D'après lui, la symptomatologie de cette maladie est identique à celle de la fièvre méditerranéenne en présentant, toutefois moins de gravité et moins de complications.

MAGALLON en étudiant plusieurs cas de fièvre ondulante d'origine bovine, dans l'Isère, où il avait observé des chèvres et des moutons, a pu incriminer le *melitensis* en se basant sur les caractères de l'avortement. Celui-ci chez les bovins n'avait pas le caractère épizootique et ne se produisait pas dans les mêmes conditions qu'à la suite d'infection par le *Br. abortus*. Un caractère de l'avortement épizootique dû à l'*abortus* chez les vaches se produit vers le quatrième ou cinquième mois de la gestation. Il s'agissait, dit cet auteur, plutôt d'un accouchement prématuré que d'un véritable avortement.

KLIN (Directeur de l'Institut Bactériologique de l'Etat, à Stockholm), fait une comparaison de fièvre ondulante entre le Danemark et la Suède et trouve que la morbidité est six fois plus élevée dans le premier pays que dans le second. Il croit que la souche qui se distingue par son pouvoir pathogène vis-à-vis de l'homme est plus répan-

due au Danemark qu'en Suède. Par le moyen de laboratoire, il n'a pu différencier l'agent spécifique de la fièvre ondulante de son pays de celui de l'avortement épizootique. Les chèvres, les moutons et les porcs se montrent réfractaires à cette infection, même sous sa forme latente.

Par contre, l'avortement épizootique des bovidés cadre parfaitement avec la fièvre ondulante, ce qui permet de conclure que la fièvre ondulante de Suède est provoquée par le *Br. bovis*.

D'après CAMBESSEDÈS, la melitococcie est aisément diagnostiquée dans les pays à endémie et elle ne l'est peut-être pas assez ailleurs où la rareté des cas fait oublier la possibilité de l'infection.

Il cite des cas où la contamination ne peut être mise sur le compte du lait. Entre autres, celui observé dans l'Aude (Pyrénées-Orientales), où se déclare une épidémie sévère chez les chèvres, puis chez les personnes. Un des bergers est atteint de melitococcie, sa mère qui habite avec lui se déclare non malade, mais a une température axillaire, près de 38°. CAMBESSEDÈS obtient une cuti-réaction fortement positive et déclare cette malade atteinte de la forme occulte de la maladie (la « contamination occulte » : pas de signes cliniques, réaction sérologique et intradermo positives).

Mentionnons aussi les cas très intéressants relatés par SÉE, dans sa récente étude sur « Les Brucelloses ».

Celui de W. FREY qui cite le cas d'une femme chez qui, le B. de BANG a été découvert dans la sécrétion cervicale.

Or, cette malade avait une étable avec avortement

épizootique et depuis elle avait elle-même avorté quatre fois.

Celui de MADSEN, au Danemark où sur huit femmes enceintes atteintes de fièvre ondulante à B. de BANG, il y eut sept avortements avec présence de bacilles dans le placenta et dans les organes du fœtus.

En France, par le rapport présenté au Congrès d'Hygiène Méditerranéenne, par VIDAL et TAYLOR, PARISOT et Robert LÉVY, BALOZET et REYNAL, GRENOILLEAU, LISBONNE et VIDAL, l'existence de la fièvre ondulante d'origine bovine est confirmée. Dans la plupart des cas, le germe en cause est le *melitensis* et une épidémie de fièvre ondulante en rapport avec une épizootie récente du cheptel bovin relevait de ce microbe. Dans le Sud de la France; les vaches peuvent au contact des chèvres et des brebis être contaminées par le *Br. melitensis* et le transmettre à l'homme.

De toute cette étude, il ressort que la ressemblance entre épizootie caprine, ovine et porcine serait un argument en faveur de leur identité, car les trois variétés de *Brucella* (*melitensis*, *bovis* et *suis*), sont capables de produire chez la chèvre, la vache, la truie et peut-être d'autres animaux, l'avortement épizootique, avec plus ou moins les mêmes caractères.

Au point de vue clinique, à première vue, il n'y a aucune ressemblance entre la fièvre ondulante de l'homme et l'avortement épizootique. Cependant, des deux côtés, l'infection se traduit par une évolution chronique, caractérisée par des poussées septicémiques, avec fixation de microbes dans les organes, notamment ceux de l'appareil génito-urinaire et de ses annexes.

La « contamination occulte » peut se voir des deux côtés.

En résumé, au point de vue épidémiologique, une différenciation des *Brucella* serait difficile.

Cliniquement, la fièvre ondulante d'origine bovine n'est pas moins sévère que la fièvre ondulante d'origine caprine. Des cas graves, mortels ont été cités, pourtant elle paraît plus bénigne et dépendrait de la virulence du microbe qui, elle-même, est sujette à de profonds changements.

Quelques auteurs croient que dans certains cas, par un examen consciencieux on peut arriver cliniquement et en l'absence du laboratoire à diagnostiquer la fièvre à melitococque et celle à bacille de BANG. Ce qui est décrit par le Pr. TANON et NEVEU (rapport présenté au Premier Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne). Les caractères permettant le diagnostic, sont :

« 1° Au début, par l'analyse des signes pulmonaires.

Si la bronchite est marquée surtout au sommet, s'il y a de la congestion même légère des bases, il y a probabilité d'infection par le B. de BANG. Celle-ci simule souvent la tuberculose ;

2° Plus tard, l'examen de la température peut faire le diagnostic ; dans la melitococcie : oscillations journalières rapides, en une ou deux heures ; ondulations longues en quinze jours, régularité dans les oscillations, température souvent à 40°.

Dans la forme à B. de BANG, oscillations journalières lentes (trois-quatre heures) ; ondulations plus courtes (une semaine) ; irrégularités dans les oscillations, aspect cahoté de la courbe, ou courbe de fièvre continue, irrégulière faisant penser à la fièvre typhoïde ;

3° Localisations douloureuses périostées dans la meli-

tococcie ; myalgies avec myosites plus souvent dans la fièvre ondulante à B. de BANG en imposant pour de la grippe ;

4° Durée moins longue dans la seconde forme que dans la première ;

5° Complications plus fréquentes dans la forme à bacille de BANG ; très rare dans la mélitococcie, sauf l'orchite.

Ce diagnostic clinique peut suffire pour justifier l'emploi précoce des injections d'endoprotéine proposées par REILLY, CAMBESSÉDÈS et GARNIER, injections qui donnent presque toujours une guérison rapide. »

Il est à remarquer que les cas humains cessent là où les animaux disparaissent. Les groupements humains n'entretiennent pas seuls les épidémies, par contre, les groupements animaux paraissent les entretenir.

L'*abortus* ne joue, en France, qu'un rôle pathologique secondaire ; tandis que le *Br. melitensis* en contaminant de plus en plus le cheptel bovin, devient un péril qui menace non seulement celui-ci, mais qui peut s'étendre à l'homme. Il serait temps de prendre toutes mesures de prophylaxie sévères pour enrayer le mal à son début. Dans ce sens, nous croyons à la nécessité de la réalisation des vœux proposés par la Commission de la fièvre ondulante au Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne.

Non seulement pour la France, mais aussi pour tous les pays où cette maladie devient un fléau redoutable par suite de la sensibilité de toutes les espèces animales à ce bacille et peut-être à une nouvelle sensibilité des humains à cette nouvelle infection.

LES BRUCELLOSES ANIMALES

Pour compléter notre étude, nous décrirons sommairement les Brucelloses chez les animaux.

BRUCELLOSE BOVINE. — On sait que le plus souvent cette affection chez les bovidés est due au *Br. abortus bovis*, telle au Danemark, Suède, Allemagne, Suisse et en France dans les département du Nord.

Le principal symptôme chez les femelles est l'avortement épizootique et la localisation aux mamelles. Elle est souvent méconnue et rapportée à la tuberculose. Chez les mâles, la localisation se fait aux organes génitaux.

CLARK aux Etats-Unis, d'après des séro-réactions et des constatations faites sur soixante vaches, arrive aux conclusions suivantes :

On constate plus de deux fois et demi d'avortements chez les vaches à réaction positive que chez les autres.

La stérilité est quatre fois plus fréquente chez les vaches suspectes et huit fois plus, chez les vaches à réaction positive que chez celles qui ne réagissent pas.

La non délivrance est également observée chez toutes les vaches. De plus, 62 % des réagissantes et 11 % de suspectes ont le *Br. abortus* dans les mamelles.

BRUCELLOSE OVINE. — Cette affection dont le *melitensis* est responsable, au moins dans la grande majorité des cas, va de pair avec la Brucellose caprine. Dans cer-

tains pays où l'élevage des moutons se fait sur une grande échelle (Midi de la France), elle constituerait une des sources les plus dangereuses de la melitococcie humaine.

En France, Charles DUBOIS a fait remarquer la gravité économique de la mélitococcie ovine et les dangers de sa transmission à l'homme.

Il a constaté que chez la brebis, l'infection se traduit surtout par l'avortement (dans la proportion de 30 à 40 % des bêtes pleines), par la stérilité dont sont frappées principalement les avortées et par les pertes d'agneaux.

Les brebis infectées sont encore dangereuses pour l'homme, même après l'avortement, quoique à un degré moindre qu'au début de la maladie.

BRUCELLOSE ÉQUINE. — Cette brucellose est une maladie relativement fréquente chez les chevaux. Ils s'infectent par un contact prolongé avec les bovins malades, notamment avec ceux qui sont atteints de métrite.

Cette affection se traduit par de la fièvre et de l'affaiblissement ; plus tard, par une inflammation locale le plus souvent purulente (mal de nuque, mal de garrot, abcès du sternum, inflammation articulaire, efforts de tendon). De ces suppurations, le *Brucella* isolé est ordinairement du type bovin.

On observe quelquefois l'avortement des juments.

Les chevaux infectés donnent un sérodiagnostic positif. Tous les chevaux atteints de Brucellose donnent une ophtalmoréaction positive, les chevaux non infectés ne réagissent pas (VANDER HODDEN).

En dehors du cheval, l'âne et le mulet seraient aussi sensibles aux *Brucella*.

AUTRES BRUCELLA

L'infection des volailles est admise par la plupart des auteurs. Seraient sensibles aux *Brucella* : les dindons, les canards, les oies, les poules, les pintades ; les oiseaux migrants, pigeons, pinsons, grives.

CONCLUSIONS

Nous pouvons conclure de cette étude, que les *Brucella* possèdent des propriétés fondamentales communes qui permettent d'assurer l'unité de l'espèce. Ainsi, les caractères bactériologiques : morphologie, culture, coloration, vitalité, pouvoir pathogène, caractères sérologiques et intradermo-réaction sont les mêmes pour tous les *Brucella*.

Cependant, les *Brucella*, probablement par le passage chez les animaux, ont pu acquérir des propriétés secondaires relativement instables, mais suffisantes pour constituer des variétés. Les mieux définies sont : *Br. melitensis*, *Br. bovis* et *Br. suis*.

1° Les méthodes qui ont donné jusqu'ici les résultats les plus satisfaisants, pour l'identification de ces variétés, sont :

La production d'H²S et l'action bactériostatique des colorants (HUDDLESON), le besoin de CO², l'utilisation de glucose et la réduction des nitrates et nitrites ;

2° Conditions pour le bon fonctionnement de ces épreuves :

a) Opérer avec des souches fraîchement isolées (24 h.);

b) Employer rigoureusement la technique d'HUDDLESON.

Cependant, d'après les nouvelles recherches de MEYER et ZOBELL, le milieu semi-solide de foie agar donnerait des résultats plus exacts :

c) Employer pour l'action inhibitrice des colorants, les produits recommandés actuellement ;

3° Production d'H²S. Les souches de *Brucella* qui ne produisent pas H²S ou n'en produisent que pendant vingt-quatre heures sont classées comme *Br. melitensis* ; celles qui en produisent pendant plus de trois à quatre jours doivent être rangées dans les genres *Br. bovis* ou *Br. suis* ;

4° Action bactériostatique des colorants. On emploie la pyronine à la solution de 1/200.000, le violet de méthyle à 1/100.000, la thionine à 1/30.000, la fuchsine basique à 1/25.000, le violet de gentiane aux solutions de 1/250.000, 1/100.000, 1/50.000.

Les milieux à la thionine, à la fuchsine et à la pyronine sont suffisants pour différencier les *Brucella*.

Le *melitensis* se développe bien dans de tels milieux, le type *bovis* est inhibé par le milieu à la thionine et pousse bien dans leurs deux autres. Le type *suis* pousse dans le milieu à la thionine et non sur les autres ;

5° Besoin de CO². Les souches bovines exigent, pour leur développement une atmosphère contenant du CO² ; la quantité nécessaire pour la croissance optima est de 10 % environ. Le *Br. melitensis* et le *Br. suis* poussent facilement en air libre.

Même quand, par le vieillissement, le *Br. bovis* s'est habitué à pousser en air libre, il est toujours stimulé par la présence de CO² ;

6° Utilisation du glucose. En milieu peptoné glucosé, vers le septième jour, le *Br. bovis* utilise 2 % de glucose, tandis que le *Br. suis* et le *Br. melitensis* en utilisent de 5 à 20 %.

7° Réduction des nitrates et nitrites, dégagement d'azote.

Si l'épreuve est faite avec toute la précision voulue et en employant le milieu semi-solide recommandé par MEYER et ZOBELL, elle peut être utile à la différenciation des *Brucella* ;

8° Inoculation. L'homme et les animaux sont inoculables par *Br. melitensis*, *bovis* et *suïs*.

Le singe et le cobaye sont les animaux types pour cette recherche. Le *Br. melitensis* et le *Br. suïs* se sont montrés plus virulents que le *Br. bovis*. Les microbes se trouvent presque toujours dans les mêmes organes et produisent les mêmes lésions. Cependant, le type porcin produirait des lésions plus graves. Mais il y aurait des variations considérables suivant les différentes souches et il n'est pas facile de dire, si ces différences perçues ne viennent pas de l'emploi de vieilles cultures de laboratoires dont certaines ont, en partie, perdu leur virulence ;

9° Ces recherches de laboratoire doivent être intimement liées à l'épidémiologie, c'est ainsi que l'origine d'une souche prend un intérêt pour sa classification. Pour affirmer la variété à laquelle appartient une souche donnée, il faut que cette souche donne des résultats positifs avec au moins deux à trois épreuves différentes.

Une épreuve, même faite avec le plus d'attention possible ne peut suffire à elle seule pour identifier une culture.

Par ces diverses épreuves, on peut arriver, jusqu'à un certain point à identifier les variétés de *Brucella*, sans toutefois les séparer nettement les unes des autres. Ce qui vient encore prouver l'unité microbienne.

Nous pouvons conclure avec le Professeur TANON, que

« la différenciation des Brucella est peut-être seule biologique, même microbe, terrains divers, depuis l'animal jusqu'à l'homme ».

Vu : LE DOYEN :

BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

TANON.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Vu et permis d'imprimer :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BIELING. — Recherches sur les agents de la fièvre ondulante (*Zeitsch. J. Hyg.*, 1930.)
- BIGGER. — *Brucella abortus* in relation to man in Ireland (*Vét. Journ.*, août 1931.)
- BANG. — Les Brucelloses animales. (*Congrès international de Pathologie comparée*, Paris, 1931.)
- BURNET. — Etiologie de la fièvre ondulante (*Les Echos de la Médecine rept.*, 1932.)
- CALMETTE, NÈGRE et BOQUET. — (*Microbiologie et sérologie*, 1925.)
- CAMBESSÈDES. — Contribution à l'épidémiologie de la fièvre ondulante (*Annales d'Hyg. publique, industrielle et sociale*, 1932.)
- CLARK. — Brucellose bovine (*Journ. the Americain. Vét. Med. Ass.*, sept. 1931.)
- CARPENTIER. — (*J. Inf. Dis.*, t. xxxix, 1927.)
- DUBOIS. — La fièvre ondulante dans le Gard (*Académie de Médecine*, janvier 1932.)
- DUBOIS et SOLLIER. — (*Revue d'Hygiène et de Médecine préventive*, juin 1932.)
- DOPTER et SACQUEPÉE. — (*Bactériologie*, 4^e édition, 1931.)
- EMMEL et HUDDLESON. — Brucellose de la pintade (*Journ. the Vet. M. Assot.*, août 1931.)
- FAVILLI. — *Centralbl. j. Bakt.*, t. cxx, 1931.)
- HUDDLESON, HASLEY et TORREY. — Further studies on the isolation and cultivation of *Bac. abortus* (BANG). (*Journ. Inf. Dis.*, 1928.)
- HUDDLESON et ELIZABETH ABELL. — (*Journ. Inf. Dis.*, 1928.)
- HUDDLESON et HALLMAN. — (*Journ. Inf. Dis.*, 1929.)
- HUDDLESON. — Etudes sur les injections à *Brucella* observé à Tunis et à Malte (*Arch. Inst. Pasteur*, Tunis, t. xix, 1930.)
- KLING. — Congrès International de microbiologie, Paris, 1930.

- KRISTENSEN et HOLM. — Febris undulans in Danemark. (*Zeit. j. Bakt.*, 1929.)
- KRISTENSEN. — (*Centralbd. j. Bakt.*, 1931.)
- La fièvre ondulante d'origine bovine. II^e Congrès international de pathologie comparée, octobre 1931.)
- MAGALLON. — La fièvre ondulante d'origine bovine en Isère (*Revue gén. méd. vét.*, août 1930.)
- MALLARDO AMATUCCI. — The identity of *B. abortus* with *B. melitensis* (*Journ. of trop. méd. a Hug.*, mai 1930.)
- MAKKAWISKY et KARKDINOWKAYA. — (*Deutsche tierarzth Woch.*, 1932.)
- MEYER et EDDIE. — Notes on the Bacteriology of the Brucella Group (*Journ. Lab. et Clin. Med.*, 1930.)
- MEYER et ZOBELL. — Metabolism studies on the Brucella Group. (*Journ. Inf. Dis.*, Vol. 51, août 1932.)
- MAC ALPINE et SLANETZ. — (*Journ. Inf. Dis.*, vol. xxlii, 1928.)
- MAC ALPINE, PLASTRIDGE et BRIPHAM. — Facteur influençant sugar utilisation (*Journ. Inf. Dis.*, V. 45, 1929.)
- NATTAN-LARRIER. — *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, de A. GILBERT et P. CARNOT.
- OLITZKI et BROMBERG. — Métabolisme et diagnostic différentiel des Brucella (*Bulletin de l'Inst. Pasteur*, 1931.)
- PANDIT et WILSON. — (*The Journ. of Hygiene*, janvier 1932.)
- SACQUÉPÉE. — (*Nouveau Traité de Médecine*, ROGER, VIDAL et TEISSIER.)
- SÉE. — Les Brucelloses (*La Médecine*, août 1932.)
- SCALA. — Differenziazione delle brucelle con i bodo-filtrats specifi (*Giorn. It. Malatt. exot. et tropic*, 1930.)
- TAYLOR, LISBONNE et ROMAN. — Recherches sur l'identification des Brucella isolés en France (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XLIX, sept., 1932.)
- TANON. — La melitococcie. (*Le Monde Médical*, mars 1930.)
- La melitococcie (*Le Monde Médical*, mars 1932.)
- TANON et NEVEU. — Expression clinique de la melitococcie à microcoque de Bruce ou à bacille de Bang chez l'homme (*1^{er} Congrès Inter. d'Hyg. Médicamenteuse*, Marseille, sept. 1932.)

VANDER HOEDEN. — Over brucella, infecties paarden (*Tydsch. voor Gencesk.*, mai 1932.)

WILSON. — (*Brit. Journ. of experimental Path.*, t. XII, avril 1931.)

— The Brucella group. (*Bulletin of Hygiène*, vol. 6, N° 5, mai 1931.)

WEIGMANN. — (*Centralbl. f. Bakt.*, 1931.)

TABLE DES MATIERES

HISTORIQUE	11
Les Brucella	13
Caractères distinctifs des Brucella	19
Résultats obtenus par différents auteurs	29
Inoculations	39
Aperçu sur la distinction épidémiologique et clinique	45
Les brucelloses animales	51
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	59



